



Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

PCT/EP 03 / 0246 /

10 / 507500

12 SEP 2003

REC'D 09 APR 2003

WIPO.

PCT

Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterlagen stimmen mit der ursprünglich eingereichten Fassung der auf dem nächsten Blatt bezeichneten europäischen Patentanmeldung überein.

The attached documents are exact copies of the European patent application described on the following page, as originally filed.

Les documents fixés à cette attestation sont conformes à la version initialement déposée de la demande de brevet européen spécifiée à la page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

02005793.1

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Der Präsident des Europäischen Patentamts;
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets
p.o.

R C van Dijk

BEST AVAILABLE COPY



Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

**Blatt 2 der Bescheinigung
Sheet 2 of the certificate
Page 2 de l'attestation**

Anmeldung Nr.:
Application no.:
Demande n°: 02005793.1

Anmeldetag:
Date of filing:
Date de dépôt: 14/03/02

Anmelder:
Applicant(s):
Demandeur(s):
ALTANA Pharma AG
78467 Konstanz
GERMANY

Bezeichnung der Erfindung:
Title of the invention:
Titre de l'invention:
Verwendung von Protonenpumpenhemmern zur Behandlung von Atemwegserkrankungen

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed / Priorité(s) revendiquée(s)

Staat:
State:
Pays:

Tag:
Date:
Date:

Aktenzeichen:
File no.
Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation:
International Patent classification:
Classification internationale des brevets:
A61K31/454, A61P11/00, A61P11/06, A61P11/08

Am Anmeldetag benannte Vertragsstaaten:
Contracting states designated at date of filing:
Etats contractants désignés lors du dépôt: AT/BE/CH/CY/DE/DK/ES/FI/FR/GB/GR/IE/IT/LI/LU/MC/NL/PT/SE/TR

Bemerkungen:
Remarks:
Remarques:

Der Name des Anmelders lautete zum Zeitpunkt der Einreichung der Anmeldung:
Byk Gulden Lomborg Chemische Fabrik GmbH
Byk-Gulden-Str. 2
D-78467 Konstanz- DE
Die Eintragung der geänderten Daten ist mit Wirkung vom 12.07.02 erfolgt.
Ursprüngliche Bezeichnung der Anmeldung: Siehe bitte Seite 1 der
Beschreibung.

BEST AVAILABLE COPY

Mittel zur Behandlung von Atemwegserkrankungen

Technisches Gebiet

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen aus der Klasse der Säuresekreptionshemmer zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.

Stand der Technik

Aus dem Stand der Technik sind eine ganze Reihe von Verbindungen bekannt, die die Magensäuresekretion durch Blockade der Protonenpumpe hemmen und die daher auch als Protonenpumpenhemmer (PPI = Proton Pump Inhibitors) bezeichnet werden. Diese Verbindungen eignen sich zur Behandlung von Magen- und Darmerkrankungen und einige von ihnen sind entsprechend von den Gesundheitsbehörden zugelassen.

Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass sich die Protonenpumpenhemmer, deren originäres Einsatzgebiet die Behandlung von Magen- und Darmerkrankungen ist, in besonderer Weise zur Behandlung von Atemwegserkrankungen eignen.

Gegenstand der Erfindung ist somit in einem ersten Aspekt die Anwendung von Protonenpumpenhemmern bei der Behandlung von Atemwegserkrankungen.

Als Protonenpumpenhemmer werden jene Substanzen bezeichnet, die durch Blockade der Protonenpumpe die Magensäuresekretion hemmen, die also an die H^+/K^+ -ATPase, das für die Magensäuresekretion verantwortliche Enzym, kovalent binden. Hierzu zählen vor allem Wirkstoffe mit 2-[(2-Pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol-grundstruktur, oder mit verwandten Grundstrukturen, wobei diese Grundstrukturen auf unterschiedlichste Weise substituiert sein können. Vom Begriff "Protonenpumpenhemmer" sind erfindungsgemäß nicht nur die Wirkstoffe als solche, sondern auch deren pharmakologisch verträgliche Salze, Solvate (insbesondere Hydrate) etc. umfasst.

Als beispielhafte Protonenpumpenhemmer seien jene genannt, wie sie in den folgenden Patentanmeldungen und Patenten beschrieben und beansprucht sind: DE-A-3531487, EP-A-0 005 129, EP-A-0 124 495, EP-A-0 166 287, EP-A 0 174 726, EP-A-0 184 322, EP-A-0 254 588, EP-A-0 261 478, EP-A-0 268 956, EP-A-0 434 999 und WO-A-9523149. Beispielsweise genannt seien hierbei die Verbindungen 2-[2-(N-Isobutyl-N-methylamino)benzylsulfinyl]benzimidazol (INN: Leminoprazol), 2-(4-Methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-ylsulfinyl)-1H-benzimidazol (INN: Nepaprazol), 2-(4-

BEST AVAILABLE COPY

Methoxy-3-methyl-pyridin-2-ylmethylsulfinyl]5-pyrrol-1-yl-1H-benzimidazol (IY-81149), 5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-imidazo[4,5-b]pyridin (Tenatoprazol), vor allem 5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Omeprazol), 5-Methoxy-2-[(S)-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Esomeprazol), 2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Lansoprazol) und 2-[(4-(3-Methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Rabeprazol) und insbesondere 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Pantoprazol) und (-)-5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol [(-)-Pantoprazol.

Die Protonenpumpenhemmer liegen als solche oder in Form ihrer Salze mit Basen vor. Als Beispiele für Salze mit Basen seien Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze erwähnt. Werden die Protonenpumpenhemmer oder ihre Salze in kristalliner Form isoliert, so können die Kristalle variable Mengen an Lösungsmittel enthalten. Erfindungsgemäß steht der Begriff Protonenpumpenhemmer daher auch für alle Solvate, insbesondere alle Hydrate der Protonenpumpenhemmer sowie deren Salze. Als besonders bevorzugte Salze bzw. Hydrate von Protonenpumpenhemmer seien Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat (= Pantoprazol-Natrium x 1.5 H₂O), (-)-Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat, Pantoprazol-Magnesium Dihydrat, Omeprazol-Magnesium, Omeprazol-Magnesium Tetrahydrat, Esomeprazol-Magnesium und Esomeprazol-Magnesium Tetrahydrat genannt.

Als zu behandelnde Atemwegserkrankungen seien insbesondere pulmonale Abnormalitäten wie Bronchitis (einschließlich COPD), Asthma (besonders nächtliche Asthmaanfälle), Pneumonitis und Lungenfibrose genannt.

Gegenstand der Erfindung ist in einem weiteren Aspekt die Verwendung von Protonenpumpenhemmern zur Behandlung von Patienten, die an einer Atemwegserkrankung leiden.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung von Atemwegserkrankungen das darin besteht, dass man einem Patienten, der eine solche Behandlung benötigt, eine effektive Menge eines Protonenpumpenhemmers verabfolgt.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von Protonenpumpenhemmern zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung von Atemwegserkrankungen.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine pharmazeutische Zubereitung für die Behandlung von Atemwegserkrankungen, die einen Protonenpumpenhemmer als aktiven Wirkstoff enthält.

BEST AVAILABLE COPY

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Fertigarzneimittel, enthaltend einen Protonenpumpenhemmer als aktiven Wirkstoff, das einen Hinweis darauf enthält, dass dieses Fertigarzneimittel zur Behandlung von Atemwegserkrankungen eingesetzt werden kann.

BEST AVAILABLE COPY

1108EPORD01 03021

4

Gewerbliche Anwendbarkeit

Erfindungsgemäß werden die Protonenpumpenhemmer für die Behandlung von Atemwegserkrankungen in Form von Fertigarzneimitteln eingesetzt. Diese Arzneimittel werden nach an sich bekannten, dem Fachmann geläufigen Verfahren hergestellt. Als Arzneimittel werden die Protonenpumpenhemmer dabei entweder als solche, oder vorzugsweise in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Hilfs- oder Trägerstoffen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Suppositorien, Pflastern (z.B. als TTS), Emulsionen, Suspensionen oder Lösungen eingesetzt, wobei der Wirkstoffgehalt vorteilhafterweise zwischen 0,1 und 95 % beträgt und wobei durch die entsprechende Wahl der Hilfs- und Trägerstoffe eine auf den Wirkstoff und/oder auf den gewünschten Wirkungseintritt und/oder auf die Wirkdauer genau angepasste galenische Darreichungsform (z.B. eine Retardform oder eine magensaftresistente Form) erzielt werden kann.

Welche Hilfs- bzw. Trägerstoffe für die gewünschten Arzneimittelformulierungen geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Suppositoriengrundlagen, Tablettenhilfsstoffen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Entschäumer, Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Farbstoffe oder insbesondere Permeationspromotoren und Komplexbildner (z.B. Cyclodextrine) verwendet werden.

Die Wirkstoffe können oral, parenteral oder percutan appliziert werden.

Im allgemeinen hat es sich in der Humanmedizin als vorteilhaft erwiesen, den Protonenpumpenhemmer in einer Tagesdosis von insbesondere 0,1 bis 1,5 mg/kg Körpergewicht, gegebenenfalls in Form mehrerer, vorzugsweise 1 bis 2 Einzelgaben zur Erzielung des gewünschten Ergebnisses zu verabreichen. Bei einer parenteralen Behandlung können ähnliche bzw. (insbesondere bei der intravenösen Verabreichung der Wirkstoffe) in der Regel niedrigere Dosierungen zur Anwendung kommen. Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch jeden Fachmann aufgrund seines Fachwissens leicht erfolgen.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine pharmazeutische Zubereitung für die Behandlung von Atemwegserkrankungen, die in einer Einzelgabe (Tablette, Kapsel etc.) einen Protonenpumpenhemmer als aktiven Wirkstoff in einer Dosis zwischen 5 und 100, vorteilhafter Weise zwischen 10 und 60, insbesondere zwischen 20 und 40 mg enthält.

Sollen die Protonenpumpenhemmer zur Behandlung von Atemwegserkrankungen eingesetzt werden, so können die pharmazeutischen Zubereitungen auch einen oder mehrere pharmakologisch aktive Bestandteile anderer Arzneimittelgruppen enthalten. Beispielsweise seien genannt: Tranquillizer (beispielsweise aus der Gruppe der Benzodiazepine, z.B. Diazepam), Spasmolytika (z.B. Bietarniverin oder Camylofin), Anticholinergica (z.B. Oxyphencyclimin oder Phencarpamid), Lokalanästhetika (z.B. Tetracain oder Procain), gegebenenfalls auch Fermente, Vitamine oder Aminosäuren.

BEST AVAILABLE COPY

Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang insbesondere die Kombination der Protonenpumpenhemmer mit anderen Pharmaka, die üblicherweise zur Behandlung von Atemwegserkrankungen eingesetzt werden.

BEST AVAILABLE COPY

1108EPORD01 03021

Patentansprüche

1. Anwendung von Protonenpumpenhemmern bei der Behandlung von Atemwegserkrankungen.
2. Verwendung von Protonenpumpenhemmern zur Behandlung von Patienten, die an einer Atemwegserkrankung leiden.
3. Verfahren zur Behandlung von Atemwegserkrankungen darin bestehend, dass einem Patienten, der eine solche Behandlung benötigt, eine effektive Menge eines Protonenpumpenhemmers verabfolgt wird.
4. Verwendung von Protonenpumpenhemmern zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung von Atemwegserkrankungen.
5. Pharmazeutische Zubereitung für die Behandlung von Atemwegserkrankungen, enthaltend einen Protonenpumpenhemmer als aktiven Wirkstoff.
6. Fertigarzneimittel enthaltend einen Protonenpumpenhemmer als aktiven Wirkstoff und einen Hinweis darauf, dass es zur Behandlung von Atemwegserkrankungen eingesetzt werden kann.
7. Protonenpumpenhemmer wie erwähnt in Anspruch 1 oder 2 oder 3 oder 4 oder 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass er eine Verbindung ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Omeprazol), 5-Methoxy-2-[(S)-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Esomeprazol), 2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Lansoprazol) und 2-[(4-(3-Methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Rabeprazol) und insbesondere 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Pantoprazol) und (-)-5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol [(-)-Pantoprazol und deren pharmakologisch verträglichen Salzen.
8. Protonenpumpenhemmer wie erwähnt in Anspruch 1 oder 2 oder 3 oder 4 oder 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um Pantoprazol oder ein pharmakologisch verträgliches Salz davon handelt.
9. Atemwegserkrankung wie erwähnt in Anspruch 1 oder 2 oder 3 oder 4 oder 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um Bronchitis, COPD, Asthma, Pneumonitis oder Lungenfibrose handelt.

BEST AVAILABLE COPY

1108EPORD01 03021

7

Zusammenfassung

Gegenstand der Erfindung ist die Anwendung von Protonenpumpenhemmern bei der Behandlung von Atemwegserkrankungen.

BEST AVAILABLE COPY